

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-126157

(43)Date of publication of application : 16.05.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/165

A61K 9/70

A61K 31/22

A61K 47/14

(21)Application number : 05-278482

(71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 08.11.1993

(72)Inventor : SETOGUCHI YUJI
HAMABE MASARU

(54) PERCUTANEOUS ABSORPTION CATAPLASM

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a percutaneous absorption cataplasm capable of developing an anesthetic effect in a short time after attaching by laminating a tacky agent layer consisting of a tacky agent, lidocaine, isopropyl myristate on one surface of a support.

CONSTITUTION: This cataplasm is obtained by laminating a tacky agent layer consisting of 100 pts.wt. of a tacky agent [e.g. a (meth)acrylic acid alkylester copolymer], 5-100 pts.wt. of lidocaine which is a local anesthetic and 5-150 pts.wt. of isopropyl miristate on one surface of a support [e.g styreneisoprene- styrene block copolymer]. Further, an organic acid, a fatty acid ester, surfactant, amine amide, etc., may be added to the tacky agent layer. Since percutaneous absorption of the local anesthetic is promoted by adding isopropyl miristate to the tacky agent layer, anesthetic effect can be obtained in a short time and the cataplasm causes no deposition of crystals in the tacky agent or leaves no paste on the skin. The cataplasm is used for local anesthesia in arteriovenous indwelling catheter treatment before operation and local anesthesia before dura or lumbar puncture, arthrosis puncture or small operation of skin to remarkably relieve pains of patients.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

11.05.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-126157

(43) 公開日 平成7年(1995)5月16日

(51) Int.Cl.*	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/165	A A C	9454-4C		
9/70	3 6 3			
31/22		9454-4C		
47/14	E			

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平5-278482	(71) 出願人	000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(22) 出願日	平成5年(1993)11月8日	(72) 発明者	瀬戸口 雄二 大阪府三島郡島本町百山2-2
		(72) 発明者	浜辺 勝 大阪府三島郡島本町若山台1-5-15

(54) 【発明の名称】 経皮吸収貼付剤

(57) 【要約】

【目的】 貼付後短時間で麻酔効果の発現する経皮吸収貼付剤を提供する。

【構成】 支持体の一面に、粘着剤、局所麻酔剤であるリドカイン及びミリスチン酸イソプロピルからなる粘着剤層が積層されている。

【特許請求の範囲】

【請求項1】支持体の一面に、粘着剤100重量部、局所麻酔剤であるリドカイン5～100重量部及びミリスチン酸イソプロピル5～150重量部からなる粘着剤層が積層されていることを特徴とする経皮吸収貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、経皮吸収貼付剤に関し、特に局所麻酔用に使用される経皮吸収貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】局所麻酔剤を投与する方法としては、種々の提案が行われている。抗菌性を有する麻酔薬を皮膚又は粘膜を通して投与するために、局所麻酔薬が全体に分散している自己接着性マトリックス、及びこのマトリックスの皮膚遠位面の背後に配置されたバックング要素からなる医用デバイスが開示されている（特開平1-299215号公報）。

【0003】また、柔軟な担持体と、この担持体上に設けた局所麻酔薬を40～65重量%含有する感圧性接着剤層からなり、この感圧性接着剤層中に含有されている局所麻酔薬の未溶解量（Ac）と溶解量（As）との比、 $Ac/As = 0.1 \sim 1.8$ の範囲にある経皮吸収剤が開示されている（特開平4-208229号公報）。

【0004】しかしながら、上記医用デバイス及び経皮吸収剤は、いずれも粘着剤中に薬効成分の未溶解物が分散しているので、皮膚に貼付後除去する際に薬効成分が皮膚に残存するという問題点があった。また、薬効成分の結晶が粘着剤中に析出するため、外観が悪く粘着性が低下するという問題点があった。

【0005】さらに、水溶性高分子物質、水及び保湿剤からなる粘着性ゲル基剤に、リドカインまたはその塩を1～10重量%添加した薬物保持層を、支持体上に設けたことを特徴とするリドカイン含有外用貼付剤が開示されている（特開平4-305523号公報）。しかしながら、リドカインは水に余り溶解せず、リドカインを大量に添加すると水溶性基剤中では結晶が析出するという問題点があった。また、リドカイン塩は水に溶け易いが皮膚から吸収し難く、即効性の点で問題があった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記欠点を鑑みてなされたものであって、その目的は、貼付後短時間で麻酔効果の発現する経皮吸収貼付剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

【0008】本発明の局所麻酔用経皮吸収貼付剤は、支持体の一面に、粘着剤、リドカイン及びミリスチン酸イソプロピルからなる粘着剤層が積層されている。

【0009】上記支持体としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリウレタン、ナイロン、ポリビニルアルコール、ポリアミド、ポリブタジエン、ポリブテン、ポリイソブレン、シリコーン樹脂；可塑化ポリ塩化ビニル、ポリウレタン系可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体等の塩化ビニル系樹脂；エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-塩化ビニル共重合体、エチレン-メタクリル酸メチル共重合体等のエチレン系共重合体；（メタ）アクリル酸アルキルエステル、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-エチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエンゴム、酢酸セルロース、エチルセルロース等のフィルムまたはシートが挙げられる。上記フィルムまたはシートは、単独又は二種以上積層して使用してもよい。

【0010】上記支持体の厚さは、10～500μmが好ましく、より好ましくは25～100μmである。

【0011】上記粘着剤としては、後述するミリスチン酸イソプロピルを相溶するものであれば特に制限はなく、例えば、アクリル系、ゴム系、シリコーン系等の粘着剤が使用可能であるが、特にアクリル系及びゴム系のものが好ましい。

【0012】上記アクリル粘着剤としては、（メタ）アクリル酸アルキルエステル共重合体を主成分とするものが好ましく、ゴム系粘着剤としては、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエンゴム、ポリブテン、ポリイソブレン、ブチルゴム、天然ゴム等を主成分とするものが好ましい。

【0013】また、上記粘着剤は、溶剤系、エマルジョン系、ホットメルト系いずれのタイプも使用可能である。

【0014】上記（メタ）アクリル酸アルキルエステル共重合体は、炭素数1～18の脂肪族アルコールと（メタ）アクリル酸から得られる（メタ）アクリル酸アルキルエステルモノマーと、該（メタ）アクリル酸アルキルエステルモノマーと共重合可能な重合性単量体との共重合体が好ましい。

【0015】上記（メタ）アクリル酸アルキルエステルモノマーとしては、例えば、（メタ）アクリル酸メチル、（メタ）アクリル酸エチル、（メタ）アクリル酸ブチル、（メタ）アクリル酸イソブチル、（メタ）アクリル酸ヘキシル、（メタ）アクリル酸オクチル、（メタ）アクリル酸-2-エチルヘキシル、（メタ）アクリル酸イソオクチル、（メタ）アクリル酸ドデシル等が挙げられ、これらの1種もしくは2種以上が使用される。

【0016】上記重合性単量体としては、例えば、（メタ）アクリル酸、N-ビニルピロリドン、ダイアセトンアクリルアミド、（ポリ）エチレングリコール、（メタ）アクリル酸ポリプロピレングリコール、（メタ）ア

クリル酸-2-ヒドロキシエチル、酢酸ビニル、スチレン等が挙げられる。

【0017】上記(メタ)アクリル酸アルキルエステル共重合体は、溶液重合、塊状重合など従来公知の重合方法により調製される。

【0018】上記ゴム系粘着剤には、必要に応じて、脂環族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂、ロジン樹脂等の粘着付与剤、液状ゴム、軟化剤(例えば、流動パラフィン)、酸化防止剤等が添加されてもよい。

【0019】上記リドカインは、局所麻酔薬として使用されるものであり、本発明の貼付剤中、その添加量が少なくなると十分な麻酔効果が得られず、多くなると結晶として粘着剤中に析出するので、粘着剤100重量部に対して5~100重量部に限定され、好ましくは20~90重量部である。

【0020】上記ミリスチン酸イソプロピルは、経皮吸収促進剤として使用されるものであり、その添加量が少なくなると十分な経皮吸収性が得られない上にリドカインが粘着剤中で析出し、多くなると粘着剤層が柔らかくなり過ぎ形状を保持するのが難しくなるので、粘着剤100重量部に対して5~150重量部に限定され、好ましくは10~140重量部である。

【0021】本発明の経皮吸収貼付剤において、リドカインの経皮吸収性を促進するために、上記ミリスチン酸イソプロピル以外に、有機酸、脂肪酸エステル、界面活性剤、アミン・アミド等が添加されてもよい。

【0022】上記有機酸としては、例えば、オレイン酸、乳酸、パルミチン酸、こはく酸、ミリスチン酸、ウンデシレン酸、バラオキシ安息香酸等が挙げられる。

【0023】上記脂肪酸エステルとしては、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸メチル、パルミチン酸セチル、パルミチン酸レチノール、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸メチル、ラウリン酸メチル、カブロン酸メチル等の一価アルコールエステル；モノオレイン酸グリセリン、モノカブリン酸グリセリン、ジオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸プロピレングリコール、デカオレイン酸デカグリセリン等の多価アルコールエステル；モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリル酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、パルミチン酸アスコルビル等の環状多価アルコールエステルが挙げられる。

【0024】また、上記以外の脂肪酸エステルとしては、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、没食子酸n-プロピル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、安息香酸メチル、バラオキシ安息香酸メチル、バラオキシ安息香酸ドデシル等が挙げられる。

【0025】上記界面活性剤としては、ポリオキシエチレン(以下POEという)(2)ラウリルエーテル、POE(10)オレイルアミン、POE(5)オレイン酸ア

ミド、POE(10)ノニルフェニルエーテル、POE(2)モノラウレート等のPOE付加物等があげられる。

【0026】上記アミン・アミドとしては、ラウロイルジエタノールアミド、ラウロイルサルコシル、ラウロイルサルコシルナトリウム、ラウリル硫酸トリエタノール等が挙げられる。

【0027】上記有機酸、脂肪酸エステル、界面活性剤及びアミン・アミドの添加量は、粘着剤の種類等によって適宜決定される。

【0028】本発明の経皮吸収貼付剤の構成は上述の通りであり、その製造は従来公知の粘着テープの製造方法が使用できる。その代表例は溶剤塗工法であり、その他ホットメルト塗工法、エマルジョン塗工法等があげられる。溶剤塗工を行う場合、例えば、粘着剤、薬物および経皮吸収促進剤を所定量、酢酸エチル等の溶媒に溶解または分散させ、得られた液を支持体上に塗布、乾燥する方法、剥離紙上に塗布、乾燥した後、支持体上に転写する方法等が好適に使用される。

【0029】上記粘着剤層の厚みは、特に限定されるものではないが、薄くなると薬物を多量に添加せねばならず、その結果、粘着力が低下し、厚くなると貼付剤中の薬物が有効に利用されなくなり、コストが上昇するだけで性能の向上が期待できないので、20~300μmが好ましい。

【0030】本発明の経皮吸収貼付剤の形状は、シート状、帯状、パッチ状、ロール状等任意の形状が採用される。

【0031】上記経皮吸収貼付剤は所定の形状に切断されて包材中に収納、保管されるが、該包材としては酸素を透過しないか、透過しにくい材料が好ましい。このような材料としては、例えば、表面がポリエチレンテレフタレート又はポリエチレンで被覆されたアルミ箔、ポリ塩化ビニリデンとポリ塩化ビニルの積層フィルムが挙げられる。

【0032】さらに、薬物含有量の安定性を高めるために、包材中に脱酸素剤を同封するのが好ましい。脱酸素剤としては、鉄系、ヒドロサルファイド系、アスコルビン酸系、BHT(ブチルヒドロキソトルエン)系のもの使用可能であり、市販品としてエージレス(三菱瓦斯化学社製)、鮮度保持剤F(凸版印刷社製)等が挙げられる。

【0033】

【実施例】つぎに、本発明の実施例を説明する。

(実施例1~5) スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(シェル化学社製「カリフレックスTR」)80重量部及び脂環族系炭化水素樹脂(荒川化学社製「アルコン」、粘着付与樹脂)20重量部に、表1に示した所定量のミリスチン酸イソプロピルを加えて115℃で5時間混合溶融し、さらに表1に示した所定量

のリドカインを添加して均一に混合した。得られた混合液を、シリコン処理されたポリエチレンテレフタレートフィルム（厚さ40 μ m）上に塗布、60℃で30分間乾燥して厚さ70 μ mの粘着剤層を形成し、次いで、厚*

*さ100 μ mのポリ塩化ビニルフィルム上に粘着剤層を転写して本発明の経皮吸収貼付剤を得た。

【0034】

【表1】

（重量部）

	実 施 例				
	1	2	3	4	5
SBS共重合体	80	80	80	80	80
脂環族系炭化水素樹脂	20	20	20	20	20
ミリスチン酸 イソプロピル	60	70	100	140	100
リドカイン	30	50	60	80	100

SBS共重合体：スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

（比較例1～4）スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（シェル化学社製「カリフレックスTR」）40重量部、脂環族系炭化水素樹脂（荒川化学社製「アルコン」、粘着付与樹脂）20重量部及び流動パラフィン40重量部に、表2に示した所定量のミリスチン酸イソプロピルを加えて115℃で5時間混合溶解し、さらに表1に示した所定量のリドカインを添加して均一に混合した。得られた混合液を、シリコン処理されたポリエチレンテレフタレートフィルム（厚さ40 μ m）上に塗布、60℃で30分間乾燥して厚さ70 μ mの粘着剤層を形成し、次いで、厚さ100 μ mのポリ塩化ビニルフィルム上に粘着剤層を転写して経皮吸収貼付剤を得た。

【0035】

【表2】

（重量部）

	比 較 例			
	1	2	3	4
SBS共重合体	40	40	40	40
脂環族系炭化水素樹脂	20	20	20	20
流動パラフィン	40	40	40	40
ミリスチン酸 イソプロピル	4	160	60	60
リドカイン	50	50	4	120

SBS共重合体：スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

【0036】上記実施例および比較例で得られた経皮吸収貼付剤につき、下記の評価を行いその結果を表3に示した。尚、以下の各評価はサンプル数n=3で行った。

麻酔効果試験

上記実施例および比較例で得られた経皮吸収貼付剤を10cm²の正方形（3.16×3.16cm）に打ち抜いた試料を、Hartley系モルモット（4週齢、雄）の毛刈りした背部に貼付し、10分、20分及び3

0分後に、マンドリン線で1回刺激して皮膚の収縮反応の有無を下記の判定基準に基づいて評価した。

（評価基準）

0：3匹ともに皮膚の収縮反応が認められず。

1：3匹のうち1匹に皮膚の収縮反応が認められた。

2：3匹のうち2匹に皮膚の収縮反応が認められた。

3：3匹ともに皮膚の収縮反応が認められた。

註）完全な麻酔状態では皮膚を刺激しても収縮反応が認められない。

【0037】皮膚接着性

上記実施例および比較例で得られた経皮吸収貼付剤を10cm²の正方形（3.16×3.16cm）に打ち抜いた試料を、Hartley系モルモット（4週齢、雄）の毛刈りした背部に30分間貼付して接着性を評価し、目視観察により、剥がれが生じなかったものを○、剥がれが生じたものを×とした。

【0038】皮膚上へ糊残り

上記実施例及び比較例で得られた経皮吸収貼付剤を10cm²の正方形（3.16×3.16cm）に打ち抜いた試料を、Hartley系モルモット（4週齢、雄）の毛刈りした背部に貼付してから30分後に剥離し、目視観察により、皮膚上で糊残りが生じなかったものを○、糊残りが生じたものを×とした。

【0039】結晶の析出

上記実施例および比較例で得られた経皮吸収貼付剤を10cm²の正方形（3.16×3.16cm）に打ち抜いた試料を、塗工後24時間室温で放置し、顕微鏡観察により、結晶析出の有無を確認した。

【0040】

【表3】

		麻 酔 効 果			皮膚 接着性	皮膚上 への 糊残り	結晶 析出
		10分間	20分間	20分間			
実 施 例	1	3	2	1	○	○	なし
	2	3	2	1	○	○	なし
	3	3	1	0	○	○	なし
	4	3	1	0	○	○	なし
	5	3	1	0	○	○	なし
比 較 例	1	3	3	3	○	○	あり
	2	3	3	3	○	○	なし
	3	3	3	3	○	○	なし
	4	3	3	3	○	○	あり

(5)

特開平7-126157

8

【0041】

【発明の効果】本発明の経皮吸収貼付剤の構成は上述の通りであり、粘着剤中にミリスチン酸イソプロピルを添加することにより、局所麻酔剤の経皮吸収性が促進されるので、短時間に麻酔効果が得られ、しかも粘着剤中での結晶析出や皮膚での糊残りを起こさない。従って、手術前の動静脈留置針処理を行う際の局所麻酔や硬膜・腰椎穿刺や関節穿刺、皮膚小手術前の局所麻酔に利用でき、患者の痛みを大幅に軽減し、多くの臨床応用を可能

10 にする。